

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-502589

(43)公表日 平成8年(1996)3月19日

(51)Int.Cl.<sup>9</sup>

G 0 1 N 27/26

27/416

識別記号

3 7 1 F

庁内整理番号

7363-2J

F I

7363-2J

G 0 1 N 27/46

3 3 6 B

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21)出願番号 特願平6-521421  
(86) (22)出願日 平成6年(1994)5月13日  
(85)翻訳文提出日 平成7年(1995)8月17日  
(86)国際出願番号 PCT/US94/05323  
(87)国際公開番号 WO94/29706  
(87)国際公開日 平成6年(1994)12月22日  
(31)優先権主張番号 08/073, 180  
(32)優先日 1993年6月8日  
(33)優先権主張国 米国 (US)  
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP, KR, N Z

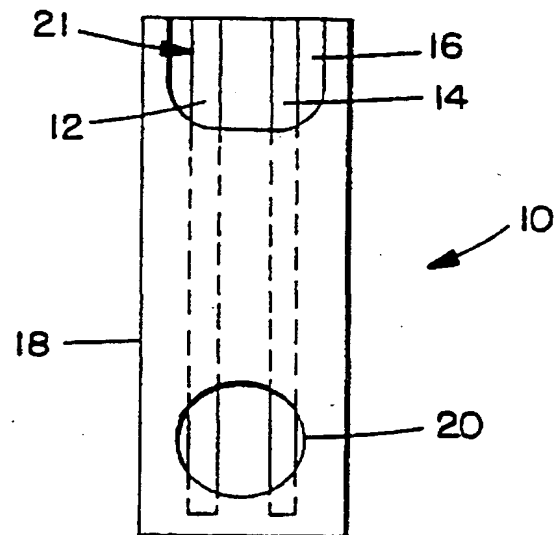
(71)出願人 ベーリンガー マンハイム コーポレーション  
アメリカ合衆国 インディアナ州 46250  
インディアナポリス ヘイグロード 9115  
(72)発明者 ホワイト ブラッドリィ イー.  
アメリカ合衆国 インディアナ州 46268  
インディアナポリス ラングストンドライブ 3712  
(72)発明者 パークス ロバート エイ.  
アメリカ合衆国 インディアナ州 47386  
スプリングポート 750エヌ イー. シー.  
オー. ロード 1447  
(74)代理人 弁理士 藤村 元彦 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 誤表示防止フェールセーフ機能付バイオセンシングメータ

(57)【要約】

バイオセンシングメータ (22) は、電氣的に絶縁され且つ反応領域によって橋絡される検知電極 (12) と励起電極 (14) とを含むサンプル帯片 (10) を受け入れる。1滴の生物サンプル流体が反応領域に置かれたとき、複数のフェールセーフテストが実行される。しずくの寸法テストは、反応領域に置かれたしずくの大きさを検出する回路によって実行される。回路は、反応領域にしずくが置かれたことを検出し、さらにテスト電流レベルを測定し、猶予の後、しずくの大きさが反応領域の反応体の水和を行うためには十分であることを測定する。



**【特許請求の範囲】**

1. 電氣的に絶縁された励起電極及び検知電極とかかる電極を橋絡するサンプル凹部とを含み前記凹部に分析反応体があるサンプル帯片を受け入れるバイオセンシングメータであって、

前記励起電極に励起電位を供給する励起供給手段と、

前記検知電極に接続されて所定容積の生物流体が前記サンプル凹部に配置されて前記励起電極と前記検知電極との間に電流路を生成したとき出力信号を生成する検知増幅手段と、

前記検知増幅手段に接続されるプロセッサ手段であって、最初に前記出力信号が第1のしきい値を越えたか否かをテストし、2番目に前記出力信号がその後第2のより大なるしきい値を越えたか否かをテストし、前記第1のしきい値を越えた出力信号は前記サンプルセルでの前記容積の表示として認められ、前記第2のより大なるしきい値を越えた出力信号は前記容積が前記生物流体の分析に対して次の測定を可能とするには十分であることを表示として認められるプロセッサ手段とからなり、

前記プロセッサ手段は、前記出力信号が前記第2のより大なるしきい値を越えた後でのみ次の測定を可能とすることを特徴とするバイオセンシングメータ。

2. 前記プロセッサは、所定猶予の後、前記第2のテ

ストを実行し、前記所定猶予は前記容量の生物流体が前記分析反応体を実質的に濡らすことを可能とするには十分であることを特徴とする請求項1記載のバイオセンシングメータ。

3. 前記増幅手段は、前記サンプル凹部に前記容量の生物流体を置く前に前記励起電極と前記検知電極との間のリーク電流値を示すリーク信号値を生成し、さらに、

リーク電流しきい値、しずく検出しきい値、及び前記第2しきい値を含む記憶された値を有するメモリを含むキー手段を有し、

前記プロセッサ手段は前記リーク電流値が前記リーク電流しきい値を上回るか否かを測定し、上回らなければ前記リーク電流値を前記しずく検出しきい値に加

算して前記第1しきい値を導出することを特徴とする請求項1記載のバイオセンシングメータ。

4. 前記プロセッサ手段は、前記容量が前記次の測定を行うには十分であるという測定のとき、前記キー手段から前記第2しきい値を使用することを特徴とする請求項3記載のバイオセンシングメータ。

5. 1対の電極手段と前記1対の電極手段を橋絡する反応領域を含む分析反応体とを含むサンプル帯片を受け入れ、且つ前記反応領域を流れる電流がコットレル関係に従い変化するかどうかを測定するバイオセンシングメータで

あって、

分析物を含むサンプルが前記反応領域に配置された後で複数の測定時間において前記反応領域の電流の複数の読み取り値を得る検知増幅手段と、

複数の電流読み取り値の各々を直前の電流読み取り値と比較して前記電流読み取り値の各々が直前の電流読み取り値よりも小さい値を呈するかどうかをテストするプロセッサ手段であって、小さい値を呈さねば前記テストの失敗を示す信号を発するプロセッサ手段と

をさらに有することを特徴とするバイオセンシングメータ。

6. 微小変化値である記憶された値を有するメモリを含む差込み自在なキー手段をさらに有し、

前記プロセッサ手段は、前記差込み自在なキー手段からアクセスされた前記微小変化量を前記電流読み取り値の1つと加算することによって前記テストを実行し、前記加算値を前記電流読み取り値の他のものと比較することを特徴とする請求項5記載のバイオセンシングメータ。

7. 1対の電極手段と前記1対の電極手段を橋絡する反応領域を含む分析反応体とを含むサンプル帯片を受け入れ、且つ前記反応領域を流れる電流が所定のコットレル関係に従って変化するかどうかを測定するバイオセンシングメータであって、

分析物を含むサンプルが前記反応領域に配置された後で複数mの測定時間において前記反応領域の複数の電流値を

得る検知増幅手段と、

前記電流値の和を算出し、 $m$ 番目の測定時間に測定された電流値に対する前記和の値の比が所定範囲内にあるかどうかを測定するプロセッサ手段であって、前記和の値の比が所定範囲内にあればさらなる測定に移行するプロセッサ手段とからなることを特徴とするバイオセンシングメータ。

8. 上方比較定数 ( $K_U$ ) 及び下方比較定数 ( $K_L$ ) である記憶された値を有するメモリを含むキー手段をさらに有し、

前記プロセッサ手段は前記上方比較定数及び下方比較定数を使用して前記範囲を画定することを特徴とする請求項7記載のバイオセンシングメータ。

9. テストセルの反応領域を流れるとともに前記反応領域の分析物の濃度に依存し且つコットレルの式によって形状が画定される曲線に従って変化する電流  $i$  を測定するシステムにおいて、前記電流がコットレルの式により変化していることを測定する方法であって、

(a) 複数の測定時間  $t_n, t_{n+1}, t_{n+2}, \dots, t_m$  で前記電流  $i$  を測定して電流値  $i_n, i_{n+1}, i_{n+2}, \dots, i_m$  を導出する行程と、

(b) 電流値の各々を直後の電流値と比較してこの直後の電流値が少なくともしきい値分だけ小さいかどうかをテストする行程と、

(c) 行程 b のテストが条件を満たさなければ、前記テストセルの前記測定電流が前記コットレルの式に従って変化していないことを示す信号を生成する行程と

からなることを特徴とする方法。

10. テストセルの反応領域を流れるとともに反応領域の分析物の濃度に依存し且つコットレルの式によって形状が画定される曲線に追従して変化する電流  $i$  を測定するシステムにおいて、前記電流がコットレルの式により変化していることを測定する方法であって、

(a) 複数の測定時間  $t_n, t_{n+1}, t_{n+2}, \dots, t_m$  で前記電流  $i$  を測定して電流値  $i_n, i_{n+1}, i_{n+2}, \dots, i_m$  を導出する行程と、

(b) 前記電流値  $i_n$  から電流値  $i_m$  までを加算してかかる和の電流値  $i_m$  に

対する比が所定定数範囲内にあるかどうかを判定する行程と、

前記比が前記所定定数範囲内になれば、

(c) 前記テストセルの前記測定電流が前記コットレルの式に従って変化していないことを示す信号を生成する行程と  
からなることを特徴とする方法。

**【発明の詳細な説明】**

誤表示防止フェールセーフ機能付バイオセンシングメータ

**発明の分野**

本発明は、使い捨てのサンプル帯片 (sample strips) を使用するバイオセンシングメータに関し、特にかかる機器が誤った結果を出すことを防ぐフェールセーフシステム及びその方法に関する。

**発明の背景**

使い捨てのサンプル帯片を使用するバイオセンシングメータは、広く使用されている。かかるメータは、ぶどう糖やコレステロールなどの血液サンプルにおける様々な分析物のレベルの検出に用いられている。概して、かかるメータは、ユーザが計器の指示に注意深く従うならば、正確な読み取り値を提供する。しかしながら、ユーザがサンプル帯片や計器のいずれかの使用や誤った読み取り結果に対して不注意であることがある。従って、上記計器の使用中のエラーに対する潜在性を低減すべく計器の製造者によってかなりの努力がなされてきた。

バイオセンシングメータ及びサンプル帯片が正しく用いられたとしても、いずれかにおける製造時の欠陥の存在により誤った読み取り値が生じることがある。このように、

かかる機器及びサンプル帯片の生産において多くの注意が払われたとしても、誤った分析の読み取りを防止するために、機器の不調や、サンプル帯片の不揃い、及びユーザのエラーを検出可能とする分析手順を機器に取り入れる必要がある。

従来技術には、使い捨てのサンプル帯片を使用する多数のバイオセンシングメータが開示されている。スズミンスキー (Szuminsky) らによる米国特許第 5, 108, 564 号には、血液中のぶどう糖濃度を測定するバイオセンシング機器が開示されている。この機器は、ぶどう糖が酵素により、フェリシアン化カリウムからフェロシアン化カリウムへの反応に触媒作用を及ぼす反応に依存している。反応が終了した後、電圧が反応領域に印加されて、小量ではあるが測定可能な電流の生成を伴う逆反応が生じる。この電流は、コットレル (Cottrell) 電流と呼ばれ、反応領域のぶどう糖の濃度に依存し、逆反応中は所定の曲線に従う。コ

ットレル電流の読み取り値は、ぶどう糖濃度の表示に変換される。機器は、反応領域のインピーダンスも検知し、電流の急激な変化を検出することによって、血液サンプルが反応領域におかれた時を測定する。かかる時点から、潜伏期間が始まり、反応領域への電位の印加及びコットレル電流の測定が続く。

ツツミ (Tutsumi) 等による欧州特許出願 0 4 7 1 9 8 6 A 2 には、使い捨てのサンプル帯片を使用する血液のぶ

どう糖測定システムが開示されている。ツツミ等のシステムは、1 対の電極間の抵抗値を検知することによって血液サンプルの存在を検出する。かかるシステムは、さらに複数のサンプル状の帯片を使用し、帯片の各々は、他の帯片とは識別される特定の抵抗値を有する。これら帯片の各々は、特別な用途、すなわち、機器の調節モード、エラー補償モード、校正モードの間に使用される。

本発明と同一の依頼人に依頼されたパークス (Parks) 等による米国特許第 4, 9 9 9, 5 8 2 号は、サンプル帯片が機器に適切に挿入されたか否か、さらにはサンプル帯片の少なくとも 1 つの電極が接触抵抗の適切なレベルを呈するか否かを測定するバイオセンサ電極励起回路を記載する。

1 9 8 9 年 1 2 月 1 5 日に出願され本発明と同一の依頼人に依頼された「バイオセンシング機器及び方法」と題する米国特許出願 0 7 / 4 5 1, 3 0 9 号は、ぶどう糖濃度を測定するコットレル曲線を使用するバイオセンシング機器を教示する。かかる機器において、電流は、テストセルの分析物の濃度に比例するが、テストセルに何らかの不都合があると、電流は分析物の濃度とは無関係になる。ホワイト (White) は、反応領域を流れる電流が実際にコットレル関係に従うか否かの測定を可能とする関係が存在することを見つけた。特に、全ての分析物濃度曲線に対する次のサンプル時間の平方根の比は、これら同一サンプル時間での測定コットレル電流の比と逆比例して近似している

ることが見いだされた。全期間に亘り比が等しければ、測定システムはコットレル関係に適切に従う。比が等しくないことが判ると、測定値は無視される。

リトルジョン (Littlejohn) らによる米国特許第 4, 9 4 0, 9 4 5 号は、生

化学検知機器にて使用するためのインターフェース回路を説明する。抵抗測定値が測定される1対の電極を含む使い捨てのカートリッジが使用される。初期抵抗測定値によって流体サンプルの存在やカートリッジの流体のレベルを検知する回路が開示される。

ツジ (Tsuji) らによる米国特許第4, 420, 564号は、固定酵素メンブレンセンサ及び測定電極を有する反応セルを使用する血糖の分析器を説明する。ツジらのシステムは、複数のフェールセーフ処理を含み、1つは特別に画定された温度限度内で反応が生じていることの測定、次に所定範囲内に反応電流が留まっていることの測定である。

上記記載の従来技術は、生物サンプルが反応領域に置かれたときを測定する能力を有するバイオセンシングメータを示している。しかしながら、従来技術は、反応領域に存在する酵素反応体を完全に濡らすサンプルの量が不十分である場合の問題には触れていない。さらに、ホワイトの特許出願に説明されるように、反応がコットレル関係に従っていることを測定するテストが利用されているが、さらに、実際に反応がコットレルの関係に従っていることを保証するテストが必要である。

従って、本発明の目的は、生物サンプルの分析の課程に複数のフェールセーフテストを行う手段を有するバイオセンシングメータを提供することである。

本発明の他の目的は、サンプル帯片の反応領域に十分な量のサンプルが配置されたことを測定する手段を有するバイオセンシングメータを提供することである。

本発明のさらなる目的は、反応課程においてコットレル関係により生物サンプルが反応していることを測定し、もしそうでなければ読み取り値を無視する手段を提供することである。

#### **発明の概要**

バイオセンシングメータは、反応領域によって橋絡される互いに電氣的に絶縁された検知電極及び励起電極を含むサンプル帯片を受け入れる。1滴の生物サンプル流体が反応領域に置かれたとき、複数のフェールセーフテストが実行される



。しずくの寸法のテストが、反応領域に配置されたしずくの大きさを検出する回路によって行われる。回路は、反応領域にしずくが配置されたことを検出し、さらに、テスト電流レベルを測定し、猶予の後、しずくの大きさが反応領域の反応体の氷和に十分であることを測定する。次に、反応中、“デルタ”電流変化が次のサンプル時間に測定される。このテストは、測定時間中に、連続する電流サンプルの差を測定する。サンプルの各々が先のサンプルよ

りもデルタ値だけ小さくなければ、電流は単調に減少せず、テストは失敗したという判定が行われる。測定時間の終了時に、電流とテストが実行され、このテストにて、プロセッサは、全サンプルテスト電流の線形和を算出し、この和と最終の電流サンプルとの比を算出する。この比が、コットレル関係用に予め計算された一定値と合っていれば、測定値はコットレル関係を呈していることが判る。

#### 図面の簡単な説明

図1は、サンプル帯片の平面図である。

図2は、本発明を適用したバイオセンシングメータの回路構成図である。

図3は、図1のサンプル帯片の励起電極に印加された励起電圧とサンプル帯片の検知電極から検知された電流との波形を示す図である。

図4は、1滴の分析物が最初に検出されたときに生じる検知電流波形の拡大図である。

図5は、測定期間中に検出され且つ予測されるコットレル関係に従う複数の測定電流の拡大図である。

図6及び図7は、図2の回路により実行されるサンプル寸法、デルタ及び電流和フェールセーフテストを説明するフローチャートである。

#### 発明の詳細な説明

図1を参照すると、サンプル帯片10は、2つの電極、すなわち検知電極12と励起電極14とからなる。これらの電極は、ポリマシート16の上に支持されている。カバーシート18は、電極を被覆するように設けられて、電極12、14の一部を露出する開口20、21を有している。開口20は、サンプル凹部を

形成し、検知電極12と励起電極14との間に反応領域を画定する。酵素反応体の層（図示せず）が凹部20の電極12、14を被覆し、分析物含有流体サンプルが置かれる基板を提供している。この実施例において、分析物含有サンプルはぶどう糖の測定を行う1滴の血液であると仮定する。開口21が電極12、14を露出するので、サンプル帯片10がバイオセンシングメータに挿入されたとき、かかるバイオセンシングメータと電氣的に接続することができる。

図2において、図示されたバイオセンシングメータ22は、サンプル帯片10が挿入され且つ励起電極14と接点对A、Bとの電氣的接続、及び検知電極12と接点对C、Dとの電氣的接続を可能とする開口（図示せず）を含む。励起電極14は、連続しており且つ適切に挿入されれば、接点A、Bと電氣的に接続される。同様に、サンプル帯片10が適正に挿入されれば、検知電極12は接点C、Dと電氣的に短絡する。接点A及びB、C及びDは、バイオセンシングメータ24内で離間配置され、さらに、サンプル帯片10が機器22に適正に挿入されたことと、電極が適

切なインピーダンス状態を反映していることとの測定が行えるようになっている。かかる測定が、励起及び検知電極を有するサンプル帯片が適切に挿入されたことを示すと直ちに、一滴の血液が凹部20へ入れられてサンプル帯片10にサンプルが与えられ、次の測定が行われる。

励起電源23は、演算増幅器24及び接点Aを介して励起電極14に印加される励起電圧 $V_e$ を有する。演算増幅器24への第2の入力は、接点Bからライン26を介して供給される。同じ入力アナログ・ディジタル（A/D）コンバータ28に供給される。A/Dコンバータ28は、ディジタル出力をバス30に供給する。バイオセンシングメータ22の検知側では、接点Cは演算増幅器32の一方の入力部に接続される。演算増幅器32への他方の入力部は基準電位に接続される。演算増幅器32からの出力はA/Dコンバータ34を介してバス30に供給される。

接点Dは、導体36及び多重スイッチ38を介してA/Dコンバータ40に接続されている。かかるA/Dコンバータ40の出力はバス30に供給される。供

給電圧  $V$  は、抵抗器を介して A/D コンバータ 40 の入力部に接続されている。スイッチ 38 は、検知電極 12 の適切な差込みが行われたことを測定するために、メータ 22 が最初に給電されるときは閉成している。かかる測定が行われると直ちにスイッチ 38 は開放され、A/D コンバータ 40 への入力はできなくなる。

マイクロプロセッサ 42 及びディスプレイ 44 が、バス 30 に接続され、バイオセンシングメータ 22 の全動作を制御する。また、マイクロプロセッサ 42 は、ライン 46 を介して、電源 23 から演算増幅器 24 を介して接点 A に印加される励起電圧を制御する。挿入自在なリードオンリーメモリ (ROM) キー (key) 48 が、バス 30 に接続され、サンプル帯片 10 との使用に対して接点及び他のパラメータの差込みを可能にしている。

サンプル帯片 10 の適切な挿入及び励起電極 14 及び検知電極 12 の各々の連続性の検知におけるバイオセンシングメータ 22 の動作は、ホワイト (White) らによる「使い捨てのサンプル帯片及び機器の精度を測定するためのチェック帯片を有するバイオセンシングメータ (Biosensing Meter with Disposable Sample Strips and Check Strips for Meter Quality Determinations)」と題され本発明と同日に提出された特許出願 (アトニーの整理番号 058-924262-N A) に詳細に説明されている。ホワイトらの特許出願の開示は、引例として本発明に取り込まれている。

マイクロプロセッサ 42 が、サンプル帯片が適切に差し込まれ且つ検知電極 12 及び励起電極 14 が適切な電極の連続性を示すことを測定すると、励起電源 23 によって、励起電圧  $V_e$  の演算増幅器 24、さらには接点 A への印加が生じる。励起電圧  $V_e$  の波形が、線 60 によって図 3 に

示されている。最初に、高レベルの電圧 62 が励起電極 14 に印加され、励起電極 14 と検知電極 12 との間のリーク電流の測定が行われる。リーク電流が許容可能な範囲内であることが判明すれば、マイクロプロセッサ 42 は、ユーザが一滴の血液を凹部 20 に入れられることを示す。1 滴の血液を入れると、抵抗値の

急峻な減少（すなわち電流の増大）が電極 12, 14 間で検知される。これによる演算増幅器 32 からの出力は、信号線 66 のパルス 64 として示される。パルス 64 の拡大図を図 4 に示す。

パルス 64 が第 1 しきい値 68 を通過すると、マイクロプロセッサ 42 は、血液のしずくが検出されたことを測定する。しきい値 68 のレベルは、帯片 10 が血液サンプルに曝されたときを迅速に検出して潜伏期間（incubation period）の開始を明確に表示するために低レベルに設定されている。パルス 64 がしきい値 68 を通過すると、時間猶予 d がマイクロプロセッサ 42 で始まり、その終端部（時刻 70）にて、波形 64 の第 2 の測定が行われる。時間猶予 d は、血液のしずくが凹部 20 内部の全領域を濡らすために用いられる。時刻 70 にて検知された電流が、サンプルサイズしきい値 72 以下であれば、血液の容積が凹部 20 内の酵素反応体の完全な水和を保証するには不十分であることが測定されるので、テストは却下される。対照的に、時刻 70 にて検知された電圧（電流）がサンプルサイズしきい値 72 を越えれば、反応の継続が許可される。

その後、マイクロプロセッサ 42 によって、電源 22 からの励起電圧  $V_e$  は接点 A から除去される（図 3 の線 74）。線 74 は、「潜伏」時間であり、酵素反応が凹部 20 内の血液と酵素との間で生じるように十分な長さの時間に延長されている。

再び図 3 を参照すると、潜伏時間の終端部において、励起電圧  $V_e$ （線 76）が再度接点 A に印加されて、凹部 20 内で逆反応が生成する。その結果である電流（線 78）が、検知電極 12 で検知される。図 5 は、線 78 の拡大図であり、上述の逆反応中の電流によって示される典型的なコットレル（Cottrell）関係を示している。図 5 において、検知電流は、経過時間に対してプロットされ、周知の如く、線 78 は、図 5 において、ぶどう糖の濃度に依存して、上方または下方に変位する。線 78 の期間の間、マイクロプロセッサ 42 は、複数の電流測定値を記録し、各値は所定時間間隔毎に測定される。これらの測定によって、ぶどう糖の測定が可能となり、これらの測定は、実際に線 78 がコットレルの関係に従っていることを保証するために使用される。

ぶどう糖の濃度測定を行うと仮定すると、凹部20は、次の反応体、すなわち、酵素、電解質、媒介物質、フィルム形成体、及びバッファを含む。例えば、酵素はグルコースオキシダーゼ（またはグルコースデヒドロゲナーゼ）であり、バッファは有機質または無機質であり、電解質は塩

化カリウムや塩化ナトリウムであり、媒介物質は好ましくはフェリシアン化カリウムであり、フィルム形成体は、ゼラチンとプロピオフィン（propiofin）とからなる。テストセルがコレステロール濃度測定に使用される場合、酵素は、好ましくはコレステロールエステラーゼ添加物を含むまたは含まないコレステロールオキシダーゼである。バッファは、好ましくは無機質であり、塩化カリウムや塩化ナトリウムなどの電解質を含む。この場合、2つの媒介物質が使用される、すなわち、フェリシアン化物及びキノンが使用され、上述の如くゼラチンフィルムに含まれる。

このシステムにて使用される化学物質は当該分野にて周知であるから、その詳細は説明しない。ぶどう糖の濃度は、最初に凹部20に入れられた血液のサンプルによって測定されるというにとどめておく。サンプル内のぶどう糖によって、フェリシアン化カリウムのフェロシアン化カリウムへの順反応を生じる。潜伏期間の間に順反応が完了したとき、励起電極14への電圧印加（線76）によって、フェロシアン化カリウムのフェリシアン化カリウムへの逆反応の結果生じる小電流の発生が検知電極12でみられる。逆反応中の電子の流れ（線78）が検知されて測定される。

図6及び図7を参照しながら、図2の機器の動作を説明する。最初に（図6）、マイクロプロセッサ42は、接点A及びBの短絡と接点C及びDの短絡を検知することによって、サンプル帯片10の挿入を検出する（ステップ10

0）。マイクロプロセッサ42がサンプル帯片10の存在を検出するまで、手順は循環する。サンプル帯片10の存在を検出し且つ接点A及びB、接点C及びD間の接触抵抗値が適切な限界内にあることが測定されると直ちに、マイクロプロセッサ42によって、励起電源23は励起電極14に励起電圧レベル62（図3

)を印加する。この印加は、サンプル帯片10のサンプルの投与前に行われて、電極12, 14間のリーク電流の測定を可能にしている。同時に、マイクロプロセッサ42は、ROMキー48からリーク電流しきい値( $i_{\max}$ )を得て、この値をA/Dコンバータ34から送られてくる測定リーク電流 $i$ と比較する(ステップ102, 104)。リーク電流 $i$ がリーク電流しきい値( $i_{\max}$ )よりも小さければ、リーク電流が限界内にあるので、処理は続行する。もしそうでなければ、サンプル帯片は排除される。

このとき、マイクロプロセッサ42は、「しずく検出」状態に入り、血液のしずくが凹部20に配置されたときと、血液の容積が凹部20に入れられた酵素反応体を完全に濡らすのに十分であるか否かが測定される。最初に、マイクロプロセッサ42は、ROMキー48から1対の定数、すなわちしずく検出しきい値とサンプル寸法しきい値(72)とをロードする。次に、マイクロプロセッサ42は、測定されたリーク電流値 $i$ をしずく検出しきい値に加算して、図4に示すしずく検出しきい値68を測定する(ステップ

106)。次に、マイクロプロセッサ48によって、ディスプレイ44は、サンプル帯片のサンプルに対する準備がなされたことをユーザに示す。

マイクロプロセッサ42は、待機状態に入る(励起電圧レベル62の励起電極14への印加は継続される)。1滴の血液が凹部20に供給されたとき、電流の増加が検知され(図4のパルス64)、測定電流値がしきい値68を越えたとき、しずくが検出されたものとして表示される(ステップ108)。次に、例えば9秒の潜伏タイミング期間が始まる。サンプル寸法猶予時間 $d$ も始まり、その後、パルス64の第2の測定が行われる(ステップ110)。検出電流がサンプル寸法しきい値72を越えた場合、十分な血液が凹部20に存在して凹部内部に位置する酵素反応体を水和させたことが判る。もしそうでなければ、エラーが表示される。YESであれば、処理は進行し、マイクロプロセッサ42によって、励起電圧 $V_e$ の接点Aからの除去が生じる(ステップ114)。

潜伏時間期間の終了後、マイクロプロセッサ42によって、励起電源23は接点Aに励起電圧(図3の線76)を印加する(ステップ116)。 $V_e$ レベル7

6の印加によって、上述の酵素反応の逆が生じ、励起電極14と検知電極12との間で電流（図3の線78）が生じる。このとき、「測定期間」が始まり、図5に示すように、複数の電流測定値82, 84, 86が計測され（測定値88まで）、結

果が記憶される（図5及びステップ118、図7参照）。各測定値は、カウントkに対応した時間間隔毎に測定される。図5において、14の時間間隔が示され、第2番目の間隔が終了するまで電流測定は行われず、電流の読み取りが測定可能な最大電流値を上回ることを防止している。

電流値82, 84, 86等が測定されている時間において、第2の電流測定とその後の電流測定の各々の後、「デルタ（delta）」フェールセーフ計算を行う（ステップ120）。線78は、コットレルの曲線に従うならば、単調に減少し、電流測定値の各々は、少なくとも所定のデルタフェールセーフしきい値だけ前の電流測定値よりも小さくなる。かかるデルタフェールセーフしきい値は、ROMキー48から得られ、マイクロプロセッサ42によってアクセスされる。

ステップ120に示すように、マイクロプロセッサ42は、検知電流 $i_k$ の各々が、前にサンプルされた電流値（ $i_{k-1}$ ）にデルタフェールセーフしきい値を加算した値よりも小さいか、または等しいかどうかを判定する。検知電流値がこのテストを満たさなければ、電流波形が予測される単調な関係を呈していないという判定に基づいて、ユーザに（ディスプレイ44を介して）失敗のメッセージを送る。このテストは、最後の電流サンプル88を含む各電流サンプルに対して繰り返される。すなわち、処理はステップ124にて示すように繰り返される。

電流測定値88が測定されると直ちに、手順は、「電流和」フェールセーフ測定に移行する。電流和フェールセーフ処理は、測定期間中にコットレル反応に関する別のチェックを実行する。最終の電流サンプル88が得られたとき、これに、ROMキー48からマイクロプロセッサ42によってアクセスされた2つの定数（すなわち値）が乗算される。次に、乗算の結果は、全ての検出電流82, 84, 86・・・の和がテストされる2つの限界値として使用される。和が2つの

限界値の間にくれば、線78は、コットレルの関係に従っていることが判る。これらの動作は、図7のステップ122, 124, 126, 128に示されている。電流和 I SUMは、次式で計算される(ステップ122)。

$$I_{SUM} = \sum_{k=1}^m i_k$$

なお、 $i_k$ はm個の電流サンプルの1つである。

次に、I SUMが、次式に示すように、限界値よりも上方または下方にあるか否かが判定される(ステップ128)。

$$i_m K_u > I_{SUM} > i_m K_l$$

なお、 $K_l$ は下方限界定数、 $K_u$ は上方限界定数、 $i_m$ は最終の電流サンプルである。

ステップ128に示すテストが満たされなければ、失敗

信号が発せられる。しかしながら、テストが満たされれば、次に、ぶどう糖の計算が続き(ステップ130)、結果がユーザに表示される。

電流和のフェールセーフテストの基本は、次の証拠から決められる。

最初に、次式に示す検出電流の全てと最後に検出された電流との比  $r$  を考える。

$$r = \frac{\sum_{k=1}^m i_k}{i_m} \quad (A)$$

コットレル関係を満たす電流曲線に対して、かかる比が任意の因子(ぶどう糖の濃度を含む)と独立して同一の値  $r_{cottrell}$  を有することが証明される。

コットレル反応特性は(B)に示す式によって与えられる。

$$i_{cottrell}(t) = \frac{nFA\sqrt{D}}{\sqrt{\pi}\sqrt{t}} C \quad (B)$$

なお、式(B)において、 $n$ は1のぶどう糖分子当たりの自由電子の個数であり、 $F$ はファラデー定数であり、 $A$ は作動電極表面積であり、 $t$ は励起されてからの経過時間であり、 $D$ は拡散定数であり、 $C$ はぶどう糖の濃度である。これら



のパラメータにおいて、 $n$ 及び $F$ は定数であり、 $A$ は帯片の設計によって決められ、 $D$ 及び $C$ は線から線へ変

化する可能性があるが所定テストに対する電流トレースの間は一定である。このように、時間 $t$ 以外の式Bの全パラメータは、所定電流トレースに対して一定である。

式(B)からコットレルの表現による式(A)における電流項 $i_k$ の置換によって、次式が得られる。

$$I_{\text{cottrell}} = \frac{\sum_{k=1}^n \frac{nFA\sqrt{D}}{\sqrt{\pi}\sqrt{t_k}} C}{\frac{nFA\sqrt{D}}{\sqrt{\pi}\sqrt{t_m}} C} \quad (C)$$

分子及び分母の定数項を省略することによって、式(C)は次のようになる。

$$I_{\text{cottrell}} = \frac{\sum_{k=1}^m \frac{1}{\sqrt{t_k}}}{\frac{1}{\sqrt{t_m}}} \quad (D)$$

式(D)を検討すると、曲線がコットレルの関係を有するならば、この曲線の電流によって計算された式Aに示される比 $r$ は、 $r_{\text{cottrell}}$ に等しくなければならない。逆に、曲線がコットレルの関係を持たなければ、式(A)から対応する比 $r$ は、 $r_{\text{cottrell}}$ とは異なる。

コットレルモデル(B)は、非常に精確であるが、所詮モデルにすぎず、実際には、コットレル関係を呈する曲線

に対して $r$ と $r_{\text{cottrell}}$ との間には若干の差が存在する。この差を許容するために、 $r_{\text{cottrell}}$ との正確な等式を検討する代わりに、算出された比 $r$ は、上限 $r_{\text{cottrell}} + \varepsilon_u \cdot r_{\text{cottrell}}$ 及び下限 $r_{\text{cottrell}} - \varepsilon_l \cdot r_{\text{cottrell}}$ と比較される。なお、 $\varepsilon_u$ 及び $\varepsilon_l$ は小数である。

次に示す不等式、すなわち、

$$r_{\text{cottrell}} + \varepsilon_u r_{\text{cottrell}} \\ > r > r_{\text{cottrell}} - \varepsilon_l r_{\text{cottrell}}$$

は、次に示す比較と等価である。

$$(r_{\text{cottrell}} + \varepsilon_u r_{\text{cottrell}}) * i_m \\ > \sum_{k=1}^m i_k > (r_{\text{cottrell}} - \varepsilon_l r_{\text{cottrell}}) * i_m \quad (E)$$

$$\text{なお、} K_u = (r_{\text{cottrell}} + \varepsilon_u r_{\text{cottrell}}) * i_m$$

$$K_l = (r_{\text{cottrell}} - \varepsilon_l r_{\text{cottrell}}) * i_m$$

と置換することによって、不等式 (E) は不等式 (F) になる。

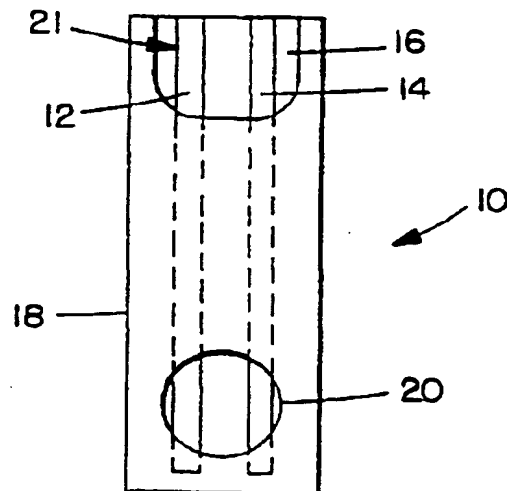
$$K_u > \sum_{k=1}^m i_k > K_l \quad (F)$$

かかる式は、図7に示すフェールセーフテストとして使用される（ステップ128）。

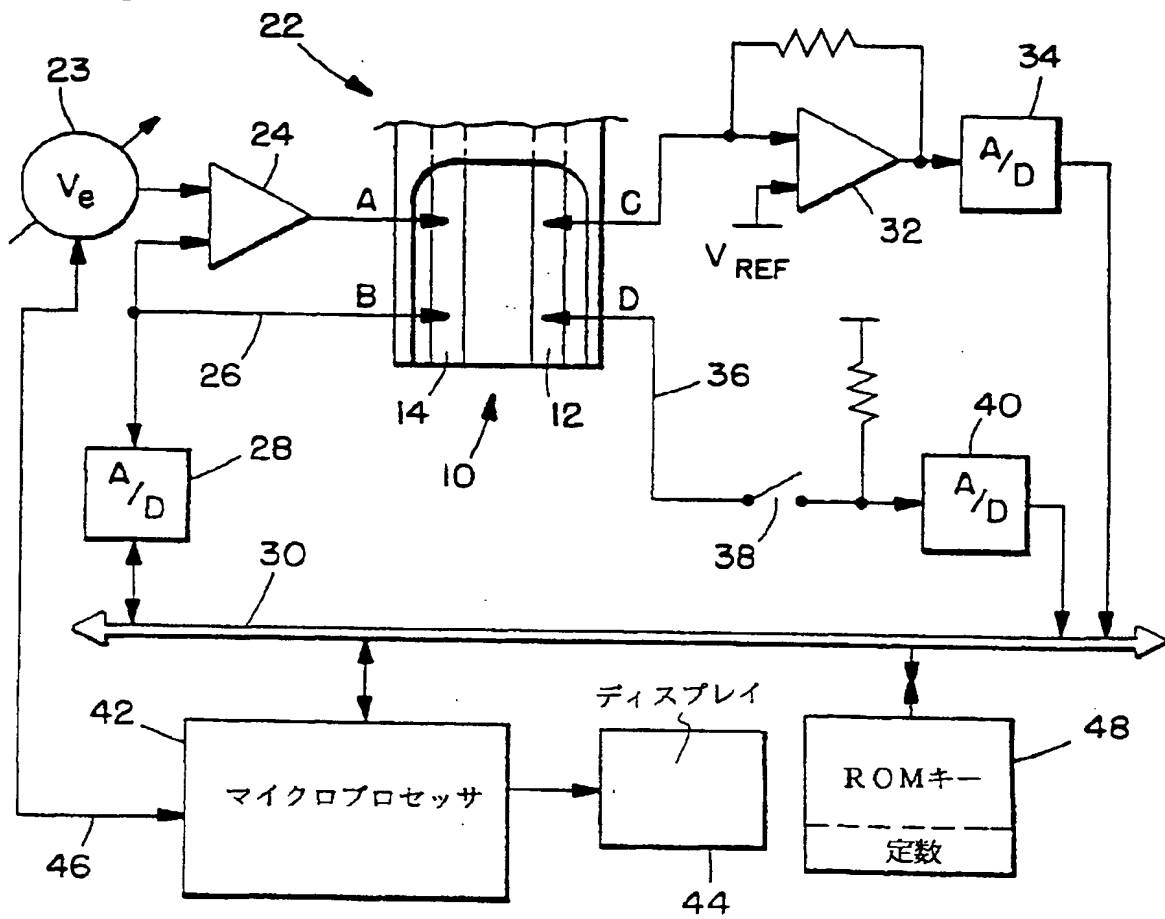
上記記載は本発明の例示にすぎないことを理解すべきである。様々な変形例及び適用例が、当業者においては本発明から逸脱することなく導き出される。従って、本発明は、

従属の請求項の範囲内に全ての変形例及び適用例を含むものである。

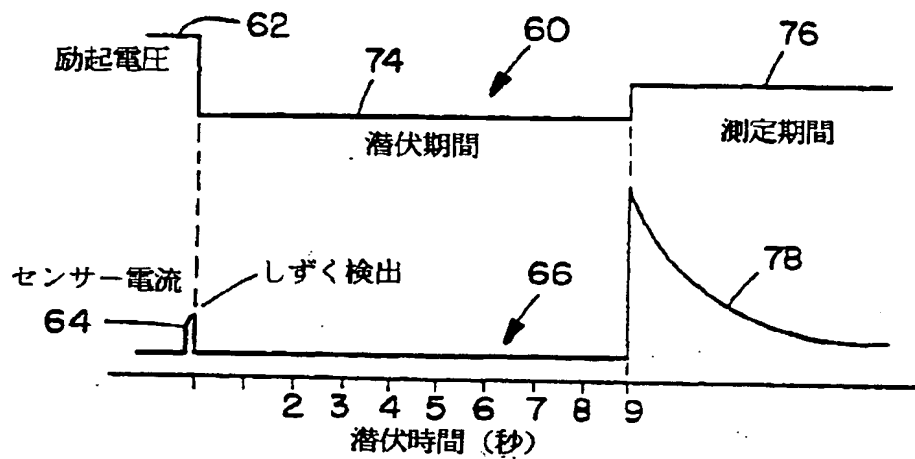
【図1】



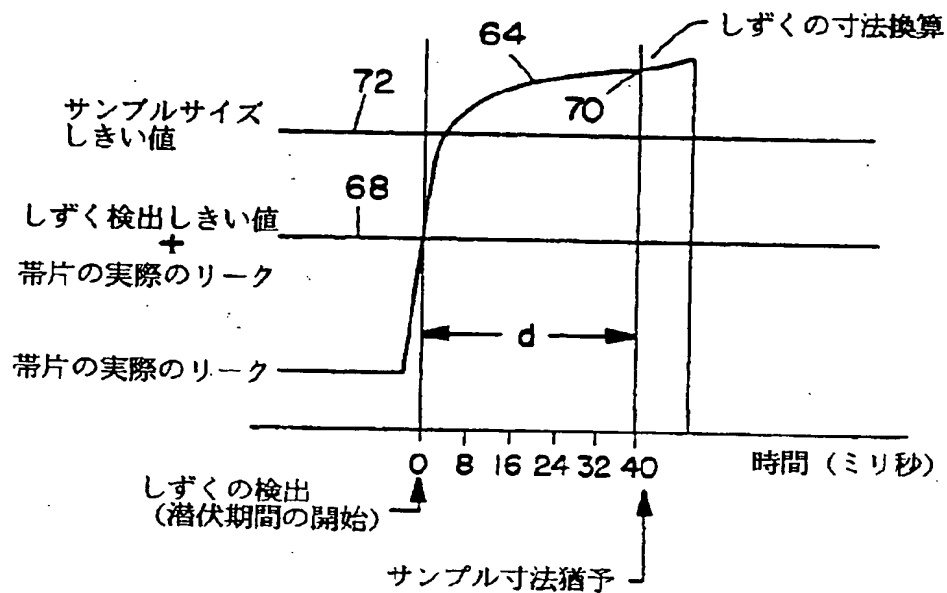
【図2】



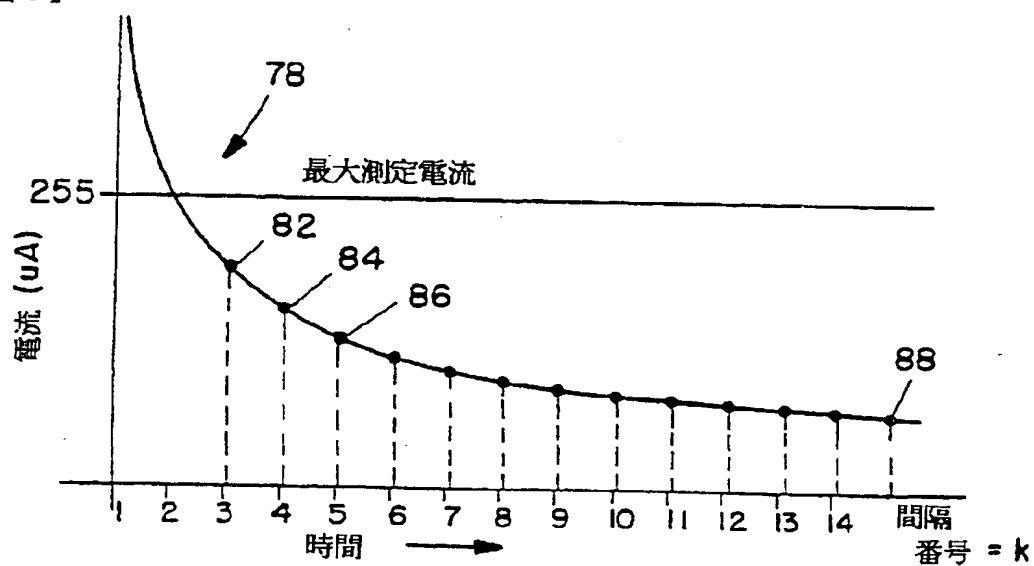
【図3】



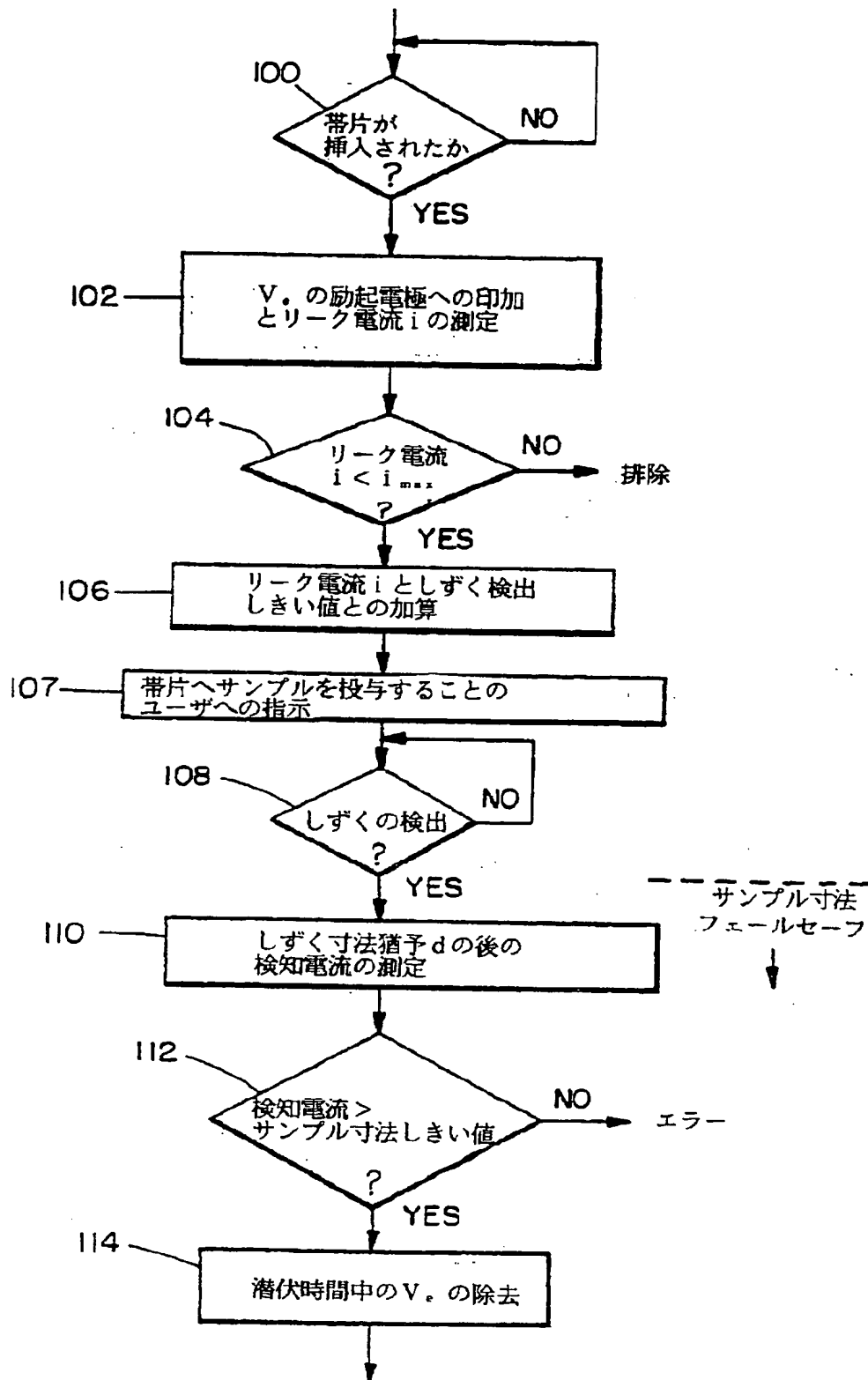
【図4】



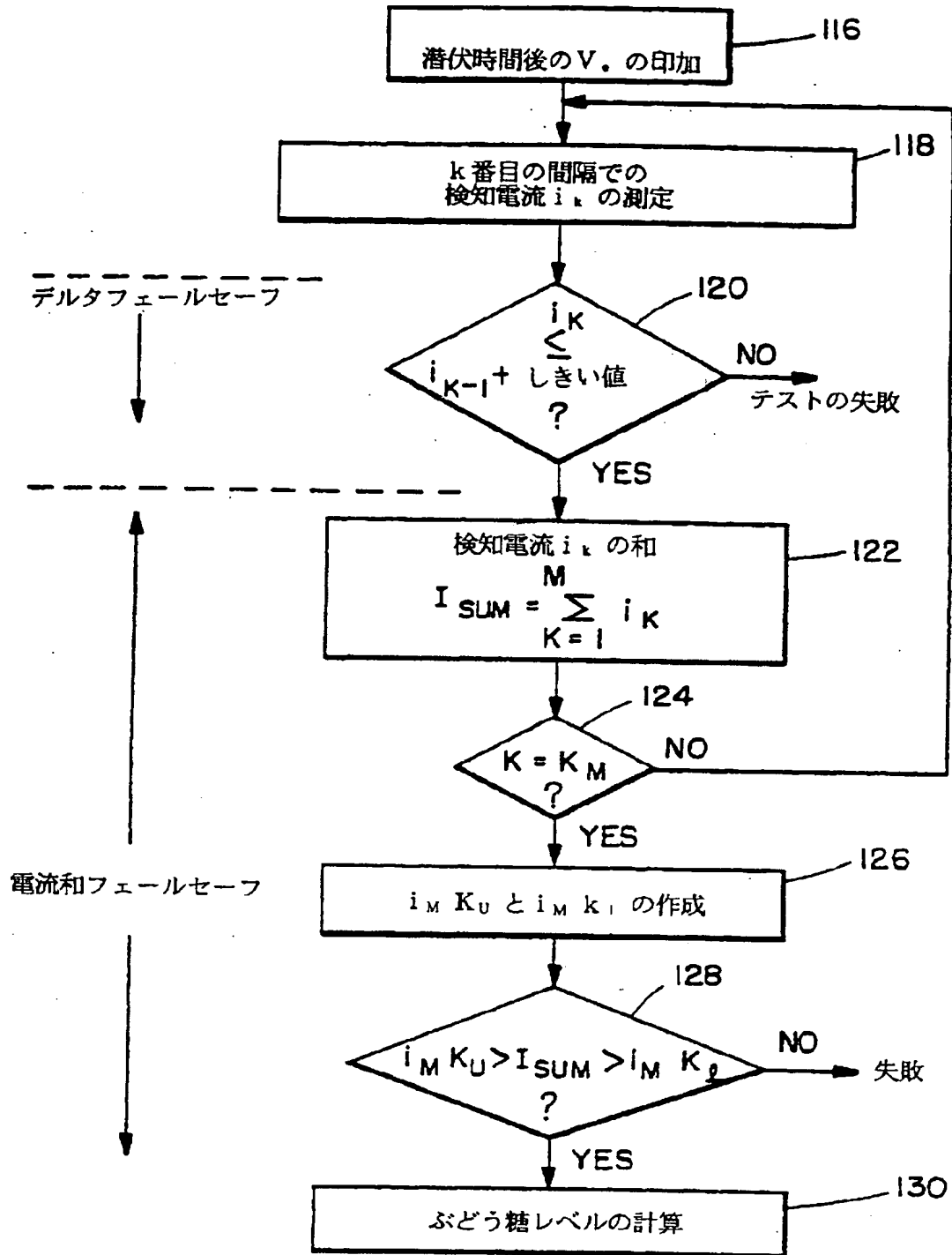
【図5】



【図6】



【図7】



## 【手続補正書】

【提出日】 1995年8月17日

## 【補正内容】

「 請求の範囲

1. 電氣的に絶縁された励起電極及び検知電極とかかる電極を橋絡するサンプル凹部とを含み前記凹部に分析反応体があるサンプル帯片を受け入れるバイオセンシングメータであって、

前記励起電極に励起電位を供給する励起供給手段と、

前記検知電極に接続されて所定容積の生物流体が前記サンプル凹部に配置されて前記励起電極と前記検知電極との間に電流路を生成したとき出力信号を生成する検知増幅手段と、

前記検知増幅手段に接続されるプロセッサ手段であって、最初に前記出力信号が第1のしきい値を越えたか否かをテストし、2番目に前記出力信号がその後第2のより大なるしきい値を越えたか否かをテストし、前記第1のしきい値を越えた出力信号は前記サンプルセルでの前記容積の表示として認められ、前記第2のより大なるしきい値を越えた出力信号は前記容積が前記生物流体の分析に対して次の測定を可能とすることの表示として認められるプロセッサ手段とからなり、

前記プロセッサ手段は、前記出力信号が前記第2のより大なるしきい値を越えた後でのみ次の測定を可能とすることを特徴とするバイオセンシングメータ。

2. 前記プロセッサは、所定猶予の後、前記第2のテストを実行し、前記所定猶予によって前記容量の生物流体は前記分析反応体を濡らすことが可能となることを特徴とする請求項1記載のバイオセンシングメータ。

3. 前記増幅手段は、前記サンプル凹部に前記容量の生物流体を置く前に前記励起電極と前記検知電極との間のリーク電流値を示すリーク信号値を生成し、さらに、

リーク電流しきい値、しずく検出しきい値、及び前記第2しきい値を含む記憶された値を有するメモリを含むキー手段を有し、

前記プロセッサ手段は前記リーク電流値が前記リーク電流しきい値を上回るか否かを測定し、上回らなければ前記リーク電流値を前記しずく検出しきい値に加

算して前記第1しきい値を導出することを特徴とする請求項1記載のバイオセンシングメータ。

4. 前記プロセッサ手段は、前記キー手段から前記第2しきい値を使用して前記容量によって前記次の測定が可能となることを測定することを特徴とする請求項3記載のバイオセンシングメータ。

5. 1対の電極手段と前記1対の電極手段を橋絡する反応領域を含む分析反応体とを含むサンプル帯片を受け入れ、且つ前記反応領域を流れる電流がコットレル関係に従い変化するかどうかを測定するバイオセンシングメータであって、分析物を含むサンプルが前記反応領域に配置された後で複数の測定時間において前記反応領域の電流の複数の読み取り値を得る検知増幅手段と、

複数の電流読み取り値の各々を直前の電流読み取り値と比較して前記電流読み取り値の各々が直前の電流読み取り値よりも小さい値を呈するかどうかをテストするプロセッサ手段であって、小さい値を呈さねば前記テストの失敗を示す信号を発するプロセッサ手段と

をさらに有することを特徴とするバイオセンシングメータ。

6. 微小変化値である記憶された値を有するメモリを含む差込み自在なキー手段をさらに有し、

前記プロセッサ手段は、前記差込み自在なキー手段からアクセスされた前記微小変化量を前記電流読み取り値の1つと加算することによって前記テストを実行し、前記加算値を前記電流読み取り値の他のものと比較することを特徴とする請求項5記載のバイオセンシングメータ。

7. 1対の電極手段と前記1対の電極手段を橋絡する反応領域を含む分析反応体とを含むサンプル帯片を受け入れ、且つ前記反応領域を流れる電流がコットレル関係に従って変化するかどうかを測定するバイオセンシングメータであって、

分析物を含むサンプルが前記反応領域に配置された後で複数 $m$ の測定時間において前記反応領域の複数の電流値を得る検知増幅手段と、

前記電流値の和を算出し、 $m$ 番目の測定時間に測定された電流値に対する前記



和の値の比が所定範囲内にあるかどうかを測定するプロセッサ手段であって、前記和の値の比が所定範囲内であればさらなる測定に移行するプロセッサ手段とからなることを特徴とするバイオセンシングメータ。

8. 上方比較定数 ( $K_U$ ) 及び下方比較定数 ( $K_L$ ) である記憶された値を有するメモリを含むキー手段をさらに有し、

前記プロセッサ手段は前記上方比較定数及び下方比較定数を使用して前記範囲を画定することを特徴とする請求項7記載のバイオセンシングメータ。

9. テストセルの反応領域を流れるとともに前記反応領域の分析物の濃度に依存し且つコットレルの式によって形状が画定される曲線に従って変化する電流  $i$  を測定するシステムにおいて、前記電流がコットレルの式により変化していることを測定する方法であって、

(a) 複数の測定時間  $t_n, t_{n+1}, t_{n+2}, \dots, t_m$  で前記電流  $i$  を測定して電流値  $i_n, i_{n+1}, i_{n+2}, \dots, i_m$  を導出する行程と、

(b) 電流値の各々を直後の電流値と比較してこの直後の電流値が少なくともしきい値分だけ小さいかどうかをテストする行程と、

(c) 行程bのテストが条件を満たさなければ、前記テストセルの前記測定電流が前記コットレルの式に従って変化していないことを示す信号を生成する行程と

からなることを特徴とする方法。

10. テストセルの反応領域を流れるとともに反応領域の分析物の濃度に依存し且つコットレルの式によって形状が画定される曲線に追従して変化する電流  $i$  を測定するシステムにおいて、前記電流がコットレルの式により変化していることを測定する方法であって、

(a) 複数の測定時間  $t_n, t_{n+1}, t_{n+2}, \dots, t_m$  で前記電流  $i$  を測定して電流値  $i_n, i_{n+1}, i_{n+2}, \dots, i_m$  を導出する行程と、

(b) 前記電流値  $i_n$  から電流値  $i_m$  までを加算してかかる和の電流値  $i_m$  に対する比が所定定数範囲内にあるかどうかを判定する行程と、

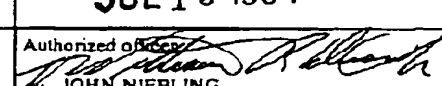
前記比が前記所定定数範囲内になれば、

(c) 前記テストセルの前記測定電流が前記コットレルの式に従って変化していないことを示す信号を生成する行程と  
からなることを特徴とする方法。」

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. National application No.  
PCT/US94/05323

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(5) : G01N 27/26 US CL : 204/403, 406, 416, 418, 153.12 ; 435/817, 291 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 204/403, 406, 416, 418, 153.12 ; 435/817, 291 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US, A 5,053,199 (KEISER ET AL) 01 October 1991	1-10		
A	US, A 4,999,482 (PARKS ET AL) 12 March 1991	1-10		
A	EP, A, 0,471,986 (TSUTSUMI ET AL) 26 February 1992	1-10		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td>           * Special categories of cited documents:            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td>           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 17 JUNE 1994		Date of mailing of the international search report JUL 13 1994		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer  JOHN NIEBLING Telephone No. (703) 308-0661		

---

フロントページの続き

- (72) 発明者 リッチー ポール ジー  
アメリカ合衆国 インディアナ州 46256  
インディアナポリス アイアンホースレ  
ーン 7617
- (72) 発明者 スヴェトニク ウラジミール  
アメリカ合衆国 インディアナ州 46032  
カーメル セダーレイクコート 539

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**